

Année 1966 - N° 84

MONGOLISME & FLUORURATION DES EAUX DE BOISSON

THÈSE

présentée à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 22 Juin 1966
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

RICCA Guy

né le 8 Août 1936, à SAINT-ETIENNE (Loire)

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

LYON 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553410_0023

Année 1966 - N° 84

MONGOLISME & FLUORURATION DES EAUX DE BOISSON

THÈSE

présentée à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 22 Juin 1966
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

RICCA Guy

né le 8 Août 1936, à SAINT-ETIENNE (Loire)

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

LYON 1966

1905-1906

MONTAGNE & FAUNE DE LAO



1905

Les collections de la Bibliothèque de la Faculté de Sciences de la Université de Leiden ont été enrichies par l'acquisition de ce volume.

1905

RICCA GUY

et à la suite de la collection de la

de la collection de la

1905

Collection de la Faculté de Sciences de la Université de Leiden

Faculté Mixte de Médecine
et de Pharmacie de Lyon

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires :

M.L. LEPINE - Membre de l'Institut
M.H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J.F. CIER

Assesseurs :

M. M. LEVRAT
M. L. REVOL

Professeurs Honoraires :

MM. PATEL - LEPINE - TRILLAT - MOURIQUAND - GARIN - GATE - MARTIN -
GABRIELLE - SANTY - DUCLOS - GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET - POLLOSSON
ENSELME - WERTHEIMER - SARROUY

Professeurs :

MM. CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
PAUPERT - RAVAUT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine Légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER - KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie

PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie & allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSEL	Clinique chirurgicale orthopédique & traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Clinique chirurgicale B
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
GONIN	Thérapeutique
MONNET	Clinique médicale infantile B
BAISSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie & d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
MATHIEU	Clinique gynécologique
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
BERTOYE	Clinique des maladies infectieuses
VIGNON	Hydrologie thérapeutique, climatologie & écologie sociale
CIER André	Pharmacodynamie
VINCENT D	Biochimie appliquée
X_____	Chimie biologique et médicale
X_____	Bactériologie
X_____	Pathologie chirurgicale

Professeurs à titre personnel

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Hématologie
GOINARD	Clinique thérapeutique chirurgicale & chirurgie expérimentale
PONT Maurice	Médecine générale
TRAEGER	Pathologie métabolique et rénale

Professeurs sans chaire

MM. ROMAN	Parasitologie
FERCLODI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du Travail
TRIVOLET	Hygiène

Maîtres de conférences agrégés titulaires

MM. CREYSSSEL Roger	Chimie biologique
PINET	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic & thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et Puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAUBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
COLIN	Médecine légale

BERTRAND	Chimie biologique
MARET	Chirurgie générale
VIALLIER RAYNARD	Bactériologie
CHOLLAT	Electro-radiologie
FLEURETTE	Bactériologie

Maitres de Conférences agrégés stagiaires

MM. FAVRE - GILLY	Hématologie
RIFFAT	Hygiène
FLANDROIS	Physiologie
ROLLET	Pharmacie galénique
BIZOLON	Physique

Agrégés en exercice

MM. MARION Pierre	Chirurgie générale
BONAMOUR	Ophtalmologie
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-Psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
MORNEX	Médecine générale
MOUNIER-KUHN Alain	Chirurgie générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARNIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie
NOTTER	Gynécologie obstétricale

Examineurs de la Thèse

- Président : M. le Professeur MONNET
- Assesseurs : MM. Professeur FREIDEL
Professeur Agrégé PINET
Professeur Agrégé FRANCOIS

A MES PARENTS

Les sacrifices qu'ils ont consentis pour moi
sont immenses . Qu'ils trouvent en ce modeste travail le
témoignage de ma reconnaissance infinie et de mon affectueuse
tendresse .

A MA FEMME

A MA SOEUR

A MES BEAUX--PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. LONNET

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Depuis quatre ans que nous fréquentons son service, d'abord en tant qu'externe puis comme stagiaire du diplôme de Pédiatrie, nous avons toujours admiré la rigueur scientifique de son raisonnement, l'étendue de ses connaissances, la qualité et l'intérêt de son enseignement .

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail ; nous espérons ne pas avoir trop déçu sa confiance .

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect .

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur FREIDEL
Professeur de Clinique Stomatologique

Il a bien voulu accepter de juger ce travail .
Nous lui en sommes profondément reconnaissant et l'assurons
de nos sentiments respectueux .

Monsieur le Professeur Agrégé PINET

Il nous a guidé dans les préliminaires de ce travail
et nous fait l'honneur de nous juger .

Nous le prions d'accepter ici nos vifs remerciements
et l'assurance de notre considération.

Monsieur Le Professeur Agrégé FRANCOIS

Le hasard d'une maladie dans notre jeunesse nous a
permis de le connaître . Depuis il n'a pas cessé d'être pour
nous un conseiller plein de bienveillance et de gentillesse ;
c'est à son contact que nous avons décidé de notre orientation
vers la pédiatrie .

Il a accepté tout naturellement de nous juger . Qu'il
sache combien nous lui sommes reconnaissant de tout ce qu'il
a fait pour nous .

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur LATARJET

Monsieur le Docteur OLLAGNIER

Monsieur le Professeur J. PERRIN

Monsieur le Docteur MAGNIN

Monsieur le Professeur VACHON

Monsieur le Professeur MONNET

A Monsieur le Professeur VACHON

Nous avons gardé des six mois passés dans son service un souvenir inoubliable . Grâce à son savoir immense, son sens clinique extraordinaire, son extrême gentillesse, il nous a fait aimer la gastro-entérologie .

Notre orientation pédiatrique nous a détourné à regret de sa personne . Qu'il veuille bien cependant être assuré de notre respectueux attachement .

A Madame le Docteur PINET

Elle nous a apporté une aide très précieuse par sa grande connaissance de tout ce qui touche au fluor.

Nous la remercions bien vivement et la prions d'accepter nos hommages respectueux .

A Monsieur le Docteur GAUTHIER

Depuis que nous le connaissons, nous apprécions son intelligence et son dynamisme . Il nous a toujours conseillé et aidé même dans les moments difficiles .

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance .

I N T R O D U C T I O N

Depuis une dizaine d'années, de nombreux auteurs, tout particulièrement aux Etats-Unis, insistent sur la nécessité d'un apport artificiel de fluor dans les eaux de consommation qui en sont pauvres, dans un but de prophylaxie de la carie dentaire .

Ce rôle bénéfique soupçonné, a entraîné la réalisation de nombreux travaux, et dans leur grande majorité, ils sont favorables à la fluoruration de l'eau.

Cependant, une minorité insiste sur le rôle toxique bien connu du fluor.

En particulier, en 1956, Ionel RAPAPORT de l'Université du Wisconsin, Etats-Unis, a soulevé le problème d'un parallélisme entre la fréquence du mongolisme et le taux de fluor dans l'eau de boisson, devant la constatation d'une rareté des caries dentaires dans cette maladie .

Deux ans plus tard, en Angleterre, BERRY W.T. ne trouve aucune relation statistique .

Les années suivantes, après la mise en évidence de l'aberration chromosomique caractérisant le mongolisme, RAPAPORT a tenté d'apporter à sa théorie étiopathogénique incriminant le fluor, des arguments en rapport avec cette découverte .

La mise en cause du fluor dans l'apparition du mongolisme, nous a paru un sujet particulièrement intéressant à étudier, à une époque où de nombreux projets de fluoruration artificielle des eaux de boisson sont en cours de réalisation en Europe .

Dans ce travail, nous adopterons le plan suivant :

- I - Etudes statistiques de RAPAPORT et de BERRY concernant la fréquence du mongolisme par rapport à la concentration du fluor dans l'eau de boisson.
- II - Rôles physiologique et toxique du fluor .
- III - Teneur en fluor des eaux d'alimentation de la région lyonnaise .
- IV - Origines du mongolisme
- V - Commentaires des statistiques apportées :
 - 1°/- Les caries dentaires chez le mongolien
 - 2°/- Les opacifications du cristallin chez le mongolien
- VI - Critiques des statistiques apportées
- VII - Discussion de la responsabilité du fluor dans le mongolisme .

ETUDES STATISTIQUES de RAPAPORT et BERRY

concernant la fréquence du mongolisme par rapport à la concentration du fluor dans l'eau de boisson.

1 / Etude de I. RAPAPORT aux Etats-Unis :

Tableau I	Illinois (USA) : Villes de 10.000 à 100.000 habitants 1er Janvier 1950 - 31 Décembre 1956				
	Naissances Nombre total	Fluor (mg./l.)	Cas de mongolisme		Nombre de naissances pour 1 mongolien
			Nombre	pour 100.000 naissances	
	196.186	0,0 - 0,2	67	34,15	2.778
	137.164	0,3 - 2,6	81	59,05	1.693

Tableau II	Illinois (USA) : Villes de 5.000 à 10.000 habitants			
	1er Janvier 1950 - 31 Décembre 1956			
Naissances	Fluor	Cas de mongolisme		Nombre de naissances pour 1 mongolien
Nombre total	(mg./l.)	Nombre	pour 100.000 naissances	
25.248	0,0 - 0,2	10	39,60	2.524
24.364	0,3 - 2,6	19	77,98	1.282

Nous n'avons pas rapporté les études statistiques publiées en 1956 par RAPAPORT, car elles exprimaient le nombre de mongoliens par rapport à la population générale, ne tenaient compte que des enfants mongoliens vivants et admis dans des institutions spécialisées et groupaient les cas selon la ville de naissance qui n'est pas forcément le lieu de résidence de la mère avant l'accouchement .

Elles avaient l'avantage, d'ailleurs discutable, d'éliminer les diagnostics douteux, faits en dehors de centres spécialisés .

Ces études portaient sur les états de l'Illinois, du Wisconsin, du Dakota Nord et Sud . Malgré les réserves faites plus haut, elles montrent un certain parallélisme entre la fréquence du mongolisme et le taux de fluor dans l'eau de boisson.

Les tableaux I et II expriment les résultats statistiques publiés par RAPAPORT en 1959, portant sur un seul état, l'Illinois . Le dépistage du mongolisme est effectué grâce aux certificats de naissance et de décès et aux observations des institutions spécialisées .

En partant des chiffres indiqués par l'auteur, nous avons nous même établi la fréquence du mongolisme par rapport au nombre de naissances car les études statistiques de la fréquence du mongolisme sont le plus souvent ainsi exprimées par les auteurs et la comparaison avec les autres tableaux est de cette façon plus facile .

Au total, ces statistiques montrent un certain parallélisme entre le taux du fluor et la fréquence du mongolisme .

2 / Etude de W.T. BERRY en Angleterre :

Tableau III	Villes de 55.000 habitants ou plus		
	1er Janvier 1945 - 31 Décembre 1954		
Naissances Nombre total	Fluor (mg./l.)	Nombre de cas de mongolisme	Nombre de naissances pour 1 mongolien
South Shields 20.760	0,7 - 1,1	33	629
Slough 9.492	0,9	13	730
West Hartlepool 14.710	1,9 - 2,0	18	817
"Villes contrôle" 87.958	0,0 - 0,2	135	652

Tableau IV	Petites villes de caractère rural		
	1er Janvier 1951 - 31 Décembre 1955		
Naissances Nombre total	Fluor (mg./l.)	Nombre de cas de mongolisme	Nombre de naissances pour 1 mongolien
23.148	0,2 - 4,0	21	1.102
9.083	0,0 - 2,5	6	1.514

Tableau III - Aucune grande ville anglaise ne reçoit une eau dont le taux de fluor dépasse 2 mg. par litre .

Trois grandes villes de plus de 55.000 habitants reçoivent une eau dont la fluoration varie entre 0,7 mg. et 2 mg. par litre . Ces trois villes sont : South Shields, Slough et West Hartlepool.

Chaque ville est comparée à deux autres villes voisines géographiquement et dont le taux de fluor ne dépasse pas 0,2 mg. par litre d'eau . Le nombre total des naissances et le nombre de mongoliens de ces "villes contrôle" est inscrit dans la dernière colonne horizontale du tableau III .

Tableau IV - Une région rurale, l'Essex est étudiée .

Dans la première colonne horizontale, il s'agit de petites villes dont la concentration en fluor de l'eau varie de façon saisonnière, et par suite d'un mélange non constant des eaux fournies aux différents habitants .

Ces statistiques ne montrent aucune relation entre taux de fluor et fréquence du mongolisme .

ROLES PHYSIOLOGIQUE ET TOXIQUE DU FLUOR

Le fluor est un élément très répandu dans la nature : on le trouve toujours dans les trois règnes sous forme de combinaison, car il est un des corps les plus actifs de la chimie .

Il se combine directement avec le calcium, le sodium ou l'aluminium par exemple, pour donner des fluorures ou, indirectement par l'intermédiaire de liaisons complexes avec le phosphore, le bore ou le silicium.

Le fluor est assez répandu dans l'écorce terrestre, où il constitue parfois de véritables minerais, mais surtout il est un constituant permanent des roches éruptives .

Les dérivés fluorés solubles provenant de la désintégration de ces roches, sont entraînés par les eaux de ruissellement et c'est ainsi qu'on trouve du fluor dans les eaux de source, de rivière, dans l'eau de mer et les eaux minérales . Certaines de celles-ci en sont particulièrement riches, comme les eaux de Plombières ou celles du bassin de Vichy . Par contre, les eaux d'alimentation de la région lyonnaise sont pauvres en fluor : nous donnons plus loin quelques taux empruntés à la thèse de Mlle THEVENARD.

Dans le règne végétal, le fluor est constamment présent : les cendres de tous les végétaux en contiennent, mais de façon très inégale .

Le thé, surtout celui de Chine en est très riche : jusqu'à 175 mg. par Kg. de substance sèche . On peut ainsi estimer qu'une tasse de thé apporte environ 0,12 mg. de fluor (VELU).

Dans le règne animal, le fluor entre dans la composition de tous les tissus, mais surtout ceux dont l'activité métabolique est assez faible, comme l'os et la dent .

Comme oligo-élément, il est un élément chimique nécessaire à des doses très réduites pour la croissance et l'entretien de l'être vivant.

1 / Mais son rôle toxique a été le premier connu grâce à l'étude des fluoroses qu'elles soient naturelles, industrielles ou expérimentales . Il se manifeste avant tout au niveau des os et des dents .

Nous nous attacherons surtout à l'étude des lésions dentaires dans leur mode d'apparition, leur pathogénie, car ce sont ces faits qui intéressent le plus notre travail .

L'atteinte dentaire a été bien étudiée au cours des fluoroses naturelles :

dès 1901, EAGER décrit les "denti neri" des habitants de Pozzyoli près de Naples.

en 1915, Mc KAY et BLACK rapportent que les dents de certains indigènes du Colorado présentent des taches colorées (mottled enamel).

mais c'est CHURCHILL en 1931 qui met en évidence la responsabilité du fluor dans l'apparition de ces lésions, au cours d'une étude de certaines populations de l'Arkansas qui présentaient un émail dentaire fortement tacheté .

Depuis, les recherches se sont multipliées : de nombreux auteurs décrivent des fluoroses endémiques dans différentes parties du monde . VELU, CHARNOT se sont penchés sur le "Darmous" du Maroc. F. et A. PINET récemment ont étudié les lésions dentaires rencontrées dans les territoires sahariens .

Ces auteurs confirment que l'intoxication doit se produire au cours de la période de calcification du bourgeon dentaire pour que la dent soit altérée et ceci dès son éruption . En principe, la dent de lait est toujours indemne cliniquement, bien qu'elle s'enrichisse en fluor après le sevrage de l'enfant par absorption de cet élément par l'émail au contact de la salive fluorée .

Il est à noter que la dent permanente récupère au cours de sa calcification, les ions minéraux de la racine de la dent de première dentition.

Enfin, les dent sont d'autant plus fréquemment atteintes que leur calcification est plus tardive .

L'étude des fluoroses a montré aussi que différents facteurs règlent le degré de toxicité du fluor :

- les différents ions auxquels le fluor est associé dans l'eau ou qu'il rencontre dans l'organisme, jouent un rôle important . Comme l'écrit CHARNOT "il existe certains rapports entre le fluor et les autres éléments, oscillant entre deux valeurs limites assez rapprochées . Entre ces limites, le fluor est orienté suivant ces rapports, vers les différents tissus de l'organisme . Tout apport supplémentaire, mais répété de fluor" tend à rompre l'équilibre et se traduit par une fluorose .

- une sensibilité individuelle a toujours frappé les auteurs . Elle semble indiscutable même dans des conditions expérimentales ou naturelles semblables .

- les conditions d'alimentation jouent aussi un grand rôle : un régime pauvre, en particulier en protéines, augmente la toxicité du fluor .

- enfin il faut tenir compte de la quantité d'eau ingérée chaque jour : F. et A. PINET ont montré qu'à El Goléa (Sahara) où le taux de fluor ne dépasse pas 0,5 mg. par litre, 20% des enfants ont des dents tachetées ; mais la consommation d'eau dans ces régions chaudes, varie de 4 à 8 litres par jour selon la saison .

2 / Le rôle protecteur du fluor sur la dent est montré par DEAN dès 1936 : une concentration de 1 mg. par litre d'eau de boisson, inhibe les caries dentaires dans 50% des cas ; mais une quantité de fluor inférieure à 1 mg. n'a pas d'efficacité .

ARNOLD en 1939 préconise d'apporter cet élément à l'eau de boisson.

D'autres, comme BIBBY- CHEYNE proposent des applications topiques de fluor sous forme sodique ou potassique et ils obtiennent une diminution très nette des caries dentaires .

Toutes ces recherches ont abouti aux Etats-Unis surtout, à la fluoruration systématique des eaux de consommation pauvres en fluor ; on apporte 1 mg. de fluor par litre d'eau, habituellement sous la forme de fluorure de sodium.

En Suisse, on préfère utiliser le sel fluoré de Wespi, qui contient 90 mg. de fluor par Kg. et même des tablettes de fluor ou du lait fluoré .

Cependant pour Michel DECHAUME, la marge de sécurité entre la dose toxique et la dose non toxique est assez étroite, et cet apport

fluoré systématique doit être prudent : BENAGIANO, tout en étant convaincu de l'utilité du fluor, insiste pour que la quantité de fluor ingéré ne dépasse pas 1 mg. par jour .

3 / Le rôle pathogénique du fluor est celui d'un inhibiteur enzymatique.

Il inhibe un grand nombre de systèmes diastasiques grâce à son importante avidité chimique .

Il peut ainsi former des combinaisons stables avec certains métaux qui interviennent dans l'activité de l'enzyme : ces métaux participent à la constitution des groupements prosthétiques au sein desquels ils forment des complexes stables ; ou bien ils sont compris dans un complexe dissociable, leur présence créant l'activation de l'enzyme .

Ainsi le fluor diminue l'action des "estérases" , dont les phosphatases (où le métal est le magnésium), les lipases, les choline-estérases . Il inhiberait certains transporteurs d'hydrogène ou d'électrons, comme le système enzymatique dans lequel se trouve impliqué l'acide ascorbique.

L'action peut-être la mieux connue est celle portant sur l'énolase qui au cours de la glycolyse permet la transformation de l'acide phospho-2-glycérique en acide phospho-énol-pyruvique . Cette diastase est inhibée par le fluor par formation d'un complexe fluorophosphomagnésien.

TENEUR EN FLUOR DES EAUX D'ALIMENTATION
DE LA REGION LYONNAISE

Nous emprunterons à Mlle THEVENARD les dosages qu'elle a effectués en 1949 . Depuis cette époque, certaines modifications que nous indiquerons sont intervenues .

Le captage et la distribution de l'eau sont répartis entre le Service Municipal des Eaux de Lyon alimentant la ville elle-même, et la Compagnie Générale des Eaux pour les communes de l'agglomération lyonnaise .

Cependant, la plus grande partie de l'eau provient de puits forés dans les alluvions du Rhône et de la Saône .

Service Municipal de la Ville de Lyon :

Usine de Saint Clair : 0,2 mg de fluor par litre

Usine du Grand Camp : 0,1 mg. de fluor par litre

Compagnie Générale des Eaux :

Usine de Beaurogard alimentant Villefranche

0,2 mg. de fluor par litre

Usine de Trévoux : 0,2 mg. de fluor par litre

Usine de Bois Perret : 0,1 à 0,2 mg. de fluor par litre

Usine de Pierre Bénite 0,2 mg. de fluor par litre

Usine de Vassieux : (0,1 mg. de fluor par litre) : cette usine est fermée depuis 1960.

De nouveaux puits dits de Charmy ont été forés dans une boucle du Rhône en amont de Lyon : ils donnent une eau d'excellente qualité mais le taux de fluor n'est pas encore dosé . Rien n'indique cependant que ce taux soit différent de celui de l'eau de l'usine de Bois Perret, puisqu'il s'agit de la même nappe alluvionnaire .

L'ensemble de ces dosages nous montre que la région lyonnaise est alimentée par une eau pauvre en fluor . Nous n'avons pas connaissance de travaux indiquant la fréquence du mongolisme dans la population de la région de Lyon . Et nous n'avons pas tenté de l'établir nous-mêmes par rapport à une région alimentée par une eau plus riche en fluor, en cette étude qui se propose essentiellement de poser le problème et d'envisager son caractère rationnel.

ORIGINES DU MONGOLISME

Deux périodes doivent être distinguées dans la recherche des origines du mongolisme.

A - Période antérieure à 1959 -

1 : La théorie péristasique

La péristase se définit comme l'ensemble de tous les facteurs nuisibles, évoluant au niveau de l'utérus.

- causes infectieuses :

SWAN et collaborateurs décrivent en 1944, quelques cas de mongolisme après rubéole, survenue au cours des deux premiers mois de la grossesse .

INGALLS et DAVIES en 1947, mettent en cause une infection pendant la gestation (rubéole ou grippe) dans 7 cas de mongolisme .

THIERS et ROMAGNY en 1951, HOSTOMSKA et collaborateurs en Tchécoslovaquie, KLEINE en Allemagne discutent le rôle de la toxoplasmose .

- causes carentielles ou toxiques :

parmi lesquelles le fluor (RAPAPORT en 1956), la quinine (DESCLAUX en 1951)

- facteurs liés à la péristase dont tous les auteurs soulignent l'importance avec une égale fréquence :

l'âge moyen de la mère est supérieur de 10 ans à celui des mères d'enfants normaux .

les antécédents gynécologiques et obstétricaux sont souvent au premier plan.

on insiste tout particulièrement sur les troubles endocriniens et même les troubles psychiques .

2 / La théorie génétique

Elle s'appuie sur les arguments suivants :

- grossesses gémellaires : les couples de jumeaux monozygotes sont concordants alors que les couples de jumeaux dizygotes sont le plus souvent discordants.
- les enfants nés de mère mongolienne sont exceptionnels, mais ils sont une fois sur deux mongoliens dans la douzaine de cas connus.
- les cas familiaux de mongolisme.
- la présence à l'état isolé ou associé chez les ascendants et collatéraux de mongoliens, de stigmates qui caractérisent le mongolisme : épicanthus, langue plicaturée, signes palmaires .

Ces stigmates sont bien étudiés par TURPIN.

B - Période postérieure à 1959 -

La découverte de l'aberration chromosomique caractérisant le mongolisme est réalisée par LEJEUNE, Mlle GAUTHIER et TURPIN en 1959.

1 / L'aberration chromosomique

Le petit chromosome acrocentrique n° 21 est présent en triple exemplaire, au lieu de deux normalement, et chez la majorité des malades, on a pu mettre en évidence un caryotype à 47 chromosomes au lieu de 46 normalement .

La trisomie libre du chromosome 21 représente 95% des cas.

Chez les autres, on peut mettre en évidence un caryotype apparemment normal , mais le chromosome surnuméraire est masqué par une translocation, le plus souvent sur le groupe 13-15.

Pour la moitié environ de ces mongoliens, la translocation est transmise par l'un des parents et ce remaniement de structure explique la récurrence de la maladie dans certaines familles .

Pour l'autre moitié, la translocation apparaît inopinément les parents ayant un caryotype parfaitement normal.

Enfin existent des trisomies incomplètes .

- soit mosaïcisme où à côté de lignées cellulaires diplo 21, on trouve des lignées cellulaires triplo 21
- soit trisomie partielle où existe seulement en excès un fragment de chromosome 21 .

Le syndrome clinique dans les deux derniers cas apparaîtrait moins franc, l'aspect de l'individu se rapprochant d'autant plus de la normale que le pourcentage de cellules diplo 21 est plus élevé, ou que le fragment en excès est plus petit .

2 / Moment d'apparition de l'accident chromosomique

Dans les cas de trisomie libre ou de translocation, l'anomalie se produit au moment de la fabrication des gamètes .

Par contre, l'anomalie est nécessairement postérieure à la fabrication des gamètes dans les cas de mosaïque diplo 21 - triplo 21 .

3 / Retentissement biochimique de la trisomie 21

JEROME, LEJEUNE et TURPIN ont pu montrer, chez les mongoliens, une déviation du métabolisme du tryptophane . De nombreux auteurs l'ont par la suite étudiée .

Cette déviation se traduit par une diminution de l'excrétion urinaire des métabolites du tryptophane :

- acide 5-hydroxy-indol-acétique
- acide indol-acétique et
- acide xanthurénique .

Un surdosage enzymatique résulte de la trisomie 21 et entraîne une accélération de la voie métabolique passant par la cynurénine et la 3-hydroxy-cynurénine, ce qui à son tour, rendrait déficitaire la voie conduisant à la sérotonine ou 5-hydroxy-tryptamine .

COMMENTAIRES DES STATISTIQUES APPORTEES

C'est au cours d'une étude sur le développement physique des mongoliens, étude faite dans les institutions spécialisées du Wisconsin aux Etats-Unis, que RAPAPORT est frappé par certaines particularités cliniques de cette maladie : à savoir, la fréquence des opacifications cristalliniennes, mais surtout, la rareté des caries dentaires .

Il émet tout naturellement une hypothèse étiopathogénique du mongolisme, incriminant le fluor qui en tant qu'inhibiteur enzymatique serait responsable de la maladie mais ... protégerait les dents .

Nous nous proposons de voir dans ce chapitre les données apportées par RAPAPORT sur les caries dentaires et les cataractes chez le mongolien et de comparer ces données à d'autres études .

Enfin nous verrons les critiques que l'on peut faire aux statistiques de RAPAPORT et de BERRY .

I - LES CARIES DENTAIRES CHEZ LE MONGOLIEN

Elles sont très diversement appréciées . Les auteurs qui apportent une description clinique générale du mongolisme notent que les dents sont souvent cariées sans préciser davantage .

En 1949, ENGLER en Angleterre souligne leur fréquence, mais la même année BENDA aux Etats-Unis insiste sur leur rareté .

RENAUD en trouve chez 4 mongoliens sur 18 examinés et les considère comme plus rares que chez la moyenne des enfants normaux ou arriérés.

RAYNAL comparant 250 enfants normaux à 250 enfants arriérés, note un relatif petit nombre de caries chez ces derniers (403 contre 540 caries), sans distinguer toutefois les mongoliens parmi eux .

RAISON, LEPOIVRE et ACKERMANN donnent une explication possible à cette divergence de fréquence : beaucoup de mongoliens sont traités par des extraits thyroïdiens et ce sont eux qui seraient à l'origine des polycaries, car les hyperthyroïdies sont génératrices de caries dentaires . Ces auteurs citent le cas d'un mongolien exempt de caries qui, à la suite de l'administration d'extrait thyroïdien a fait une " véritable fonte de son système dentaire " .

En 1958, LECUYER ne note aucune différence entre arriérés et mongoliens, mais il pense qu'il est nécessaire de tenir compte du régime alimentaire .

Cette différence d'alimentation rend toute étude étendue difficile .

Aussi, Mc MILLAN et KASHGARIAN recherchent les lésions dentaires du mongolisme, dans une colonie spécialisée du Michigan ; ils retrouvent cette rareté paradoxale : 35% des enfants sont exempts de caries .

RAPAPORT élimine ce facteur en comparant un groupe d'enfants mongoliens à un groupe d'enfants comitiaux, du même âge, dans deux institutions spécialisées du Wisconsin : Chippewa Falls et Union Grove .

L'alimentation est identique pour tous les enfants sauf l'eau de boisson qui à Chippewa Falls contient moins de 0,1 mg de fluor par litre, à Union Grove 1 mg par litre .

Les résultats sont donnés dans les tableaux suivants :

Tableau V	Chippewa Falls : F = 0,1 mg./l.			
	Cas examinés	Sans caries	Avec caries	% avec caries
Mongoliens	71	39	32	45,1
Epileptiques	35	6	29	82,9

Tableau VI	Union Grove : F = 1 mg./ l.			% avec caries
	Cas examinés	Sans caries	Avec caries	
Mongoliens	51	40	11	21,6
Epileptiques	53	30	23	43,4

Ces statistiques montrent, d'une part l'influence du fluor sur la carie dentaire, phénomène bien connu, d'autre part la plus grande rareté des caries chez le mongolien par rapport à l'épileptique .

Cependant cette méthode ne permet pas de distinguer le nombre de caries par enfant : RAPAPORT dans une seconde étude, utilise la méthode qui consiste à compter le nombre de dents cariées, en place, traitées, ou absentes par suite de carie, par rapport au nombre total de dents, et à calculer le nombre de dents cariées par enfant .

Il obtient les résultats suivants :

Tableau VII Chipewa Falls : F = 0,1 mg./l. Dents permanentes (10 - 20 ans)					
	Nombre de sujets examinés	Caries	Total dents	% de dents cariées	Caries/enfant
Mongoliens	27	29	477	6,1	1,07
Epileptiques	33	174	889	19,6	5,27
Union Grove : F = 1 mg./l.					
Mongoliens	36	22	768	2,8	0,6

Ces résultats amènent aux mêmes conclusions que les tableaux V et VI .

Une étude récente de COHEN et WINER confirme ces données : elles apparaissent encore plus significatives, la comparaison étant faite entre des mongoliens et des sujets normaux .

Tableau VIII Individus de 3 à 30 ans					
Mongoliens	Sujets normaux	Nombre de dents moyenne		Caries par sujet	
		mongoliens	Sujets normaux	mongoliens	Sujets normaux
123	103	20,27	24,30	1,85	14,83

RAPAPORT pousse plus loin son enquête . Il compare parmi les 27 mongoliens de Chippewa Falls (tableau VII) la fréquence des caries chez ceux classés comme idiots (dont le Q.I. est inférieur à 20) à ceux classés comme imbéciles (dont le Q.I. est supérieur à 20).

Il obtient les résultats suivants :

Tableau IX	Nombre de sujets examinés	Caries	Total dents	Caries/enfant
Mongoliens Q.I. < 20	8	3	121	0,38
Mongoliens Q.I. > 20	19	20	356	1,37

Le tableau IX donne l'impression d'une plus grande rareté de caries chez les mongoliens au Q.I. le plus bas .

Ce fait est d'ailleurs signalé par TOTH et SZABO qui constatent, en étudiant des arriérés sans faire de distinction clinique parmi eux, une rareté plus importante des caries chez des sujets classés comme idiots que chez ceux classés comme imbéciles .

En conclusion, la rareté assez paradoxale des caries dentaires chez le mongolien est certaine, mais il semble bien aussi " d'une manière générale, que le nombre de caries chez les oligophrènes et les mongoliens en particulier, augmente avec leur niveau intellectuel " . (RAPAPORT)

II - LES OPACIFICATIONS DU CRISTALLIN CHEZ LE MONGOLIEN

Elles font partie du tableau clinique et sont recherchées chez tout mongolien .

Mais leur fréquence en elle-même est très inégalement appréciée par les auteurs, et on constate une diversité très marquée des pourcentages obtenus .

BELLOWS admet que 95% des mongoliens de plus de 17 ans présentent des opacifications, 60,6% de 8 à 17 ans, 5,9% avant 8 ans .

GERARD-LEFEBVRE et ses collaborateurs en trouvent 1% sur 97 mongoliens .

CONTINI, POLI, PENZANI, 9% pour 123 mongoliens âgés de plus de 19 ans .

Cette diversité des pourcentages s'explique par la variété de l'âge auquel on observe les opacifications, par les critères cliniques utilisés, certains n'admettant que les opacités cristalliniennes importantes gênant la vision, d'autres y intégrant de petites opacités visibles seulement à l'examen biomicroscopique .

La nature même de ces cataractes est très discutée : elles sont rarement congénitales, parfois traumatiques étant donné le retard mental de ces malades qui sont sujets à se frapper eux-mêmes, le plus souvent on admet qu'elles ressemblaient un peu aux cataractes endocriniennes, mais les recherches dans ce sens n'ont pas abouti.

RAPAPORT pense que le fluor peut en être responsable ; et de façon à tenir compte des facteurs cliniques, d'âge et d'environnement il étudie les opacités cristalliniennes dans les deux institutions du Wisconsin déjà citées .

Les résultats sont les suivants en tenant compte du nombre de cristallins opacifiés .

Tableau X	Nombre de sujets examinés	Cristallins		% des cristallins opacifiés	Age moyen
		clairs	opacifiés		
Union Grove F = 1mg./l.	38	18	58	76,32	29,5
Chippewa Falls F = 0,1mg/l.	56	49	63	56,25	30,5

Le tableau X montre que le nombre de cataractes est notablement plus élevé chez les mongoliens buvant une eau riche en fluor (1 mg/l.)

Nous n'avons pas trouvé d'étude comparable, tenant compte de l'environnement, dans la littérature .

CRITIQUES DES STATISTIQUES APPORTEES

Lors d'une enquête statistique, il est très difficile de recenser tous les mongoliens d'une ville ou d'une région.

BERRY reconnaît qu'il n'y a pas de méthode qui permette de détecter de façon certaine tous les mongoliens, cette détermination étant encore plus difficile en milieu rural.

Dans sa statistique, BERRY fait appel aux observations des institutions spécialisées, d'ailleurs peu nombreuses en Angleterre ; aux certificats de décès ; aux rapports des "médecins de Santé" s'occupant de médecine scolaire et de centres professionnels spéciaux pour mongoliens ; aux "health visitors" ou aux associations s'intéressant au bien-être et à la défense du mongolien.

Grâce à de nombreux recoupements, BERRY peut admettre (voir tableaux III et IV) que pratiquement tous les enfants mongoliens nés entre 1945 et 1954 dans les grandes villes choisies, et entre 1951 et 1955 dans l'Essex, qu'ils soient vivants ou décédés, sont recensés .

Par contre, le dépistage du mongolisme dans le travail de RAPAPORT est effectué à partir des certificats de naissance et de décès, des observations des institutions spécialisées . Ainsi, échappent au recensement les mongoliens vivants pour lesquels le diagnostic n'a pas été fait à la naissance et qui vivent dans leur milieu familial.

Ils représentent certainement un nombre important de cas . RAPAPORT reconnaît lui-même en 1963 que tous les mongoliens ne sont pas inclus dans son étude : il cite ZAPPELLA et COWIE qui, en Angleterre ont montré que 41% des cas n'étaient pas dépistés à la naissance . BABOTT (1962) confirme ce fait en Pensylvanie : 57% seulement des diagnostics sont portés sur les certificats de naissance .

De plus existe, dans les six premiers mois, une mortalité relativement élevée avant que le diagnostic ne soit fait .

Aussi pour juger de l'efficacité du dépistage, nous avons comparé la fréquence du mongolisme établie par de nombreux auteurs et celle trouvée par RAPAPORT et BERRY : nous constatons que les statistiques de ce dernier sont plus conformes à la réalité .

Le tableau ci-dessous donne une idée de la fréquence du mongolisme rapportée au nombre total des naissances, dans différentes régions du monde .

Tableau XI

Auteurs	Année	Région	Fréquence
JENKINS	1933	Chicago	1 : 636
MALPAS	1937	Liverpool	1 : 776
PENROSE	1938	Angleterre	1 : 629
PARKER	1950	Washington	1 : 873
CARTER, Mc CARTHY	1951	Londres	1 : 666
OSTER	1953	Seeland	1 : 765
PLEYDELL	1957	Northamptonshire	1 : 613
COLLMANN, STOLLER	1961	Australie	1 : 688
SCHULL, NEEL	1962	Hiroshima - Nagasaki	1 : 785
JAWORSKA	1962	Pologne	1 : 575
WAGNER	1962	Honolulu	1 : 478

La fréquence moyenne du mongolisme dans le travail de BERRY s'établit à un mongolien pour 668 naissances, tout au moins dans les grandes villes.

Celle de RAPAPORT s'étend de un mongolien pour 1.282 naissances à un mongolien pour 2.778 naissances (tableaux I et II) .

On peut donc dire que les statistiques de RAPAPORT éliminent une part non négligeable de malades : un mongolien au moins sur 2 n'est pas recensé .

Et cependant, en 1959 RAPAPORT critiquant les statistiques de BERRY, cherche une explication " à la plus grande fréquence du mongolisme en Angleterre " fréquence qui, nous le voyons, est similaire à celle d'auteurs américains (JENKINS en 1933, PARKER en 1950) .

RAPAPORT y voit deux éléments d'explication :

- l'apport alimentaire de fluor en dehors de l'eau de boisson,
- les conditions démographiques .

1 / L'apport alimentaire en fluor est en effet important à considérer : il est variable d'un pays à l'autre .

Des aliments comme le poisson, le thé sont particulièrement riches en fluor ; c'est d'ailleurs un argument des opposants à la fluoration de l'eau potable, considérant que dans de nombreux cas des absorptions cumulées peuvent se produire .

Pour RAPAPORT, l'apport alimentaire aux Etats-Unis semble constant, tenant à des habitudes alimentaires semblables . Il est évalué à 0,2 - 0,3 mg. de fluor par jour .

Mais RAPAPORT estime qu'en Grande-Bretagne le "thé traditionnel" doit être pris en considération, car apportant 0,4 à 0,6 mg. de fluor par jour.

"La fréquence du mongolisme en Angleterre serait à associer à cet aspect particulier de la diète, bien plus qu'à la consommation de l'eau" . Et il remarque que l'émail tacheté se voit dans ce pays même dans les régions où l'eau ne contient que 0,3 mg. de fluor par litre, alors qu'aux Etats-Unis ce signe d'intoxication ne se rencontre que pour un taux supérieur à 1 mg.

Fait évidemment important, mais difficile à expliquer : d'autres facteurs en plus de l'apport en fluor par le thé, jouent-ils un rôle ? comme la composition chimique de l'eau par exemple ?

Car enfin, si le thé apporte une quantité importante de fluor, il est logique de penser que cet apport est d'un taux constant pour chaque habitant et pour chaque région d'Angleterre ; que si la fréquence du mongolisme était liée à cet élément, cela devrait apparaître dans les statistiques de BERRY . Or cette fréquence ne varie pas sensiblement dans les villes où l'eau est plus riche en fluor ; elle n'est pas plus importante que dans d'autres pays .

2 / Les conditions démographiques .

RAPAPORT au cours de son enquête dans l'Illinois trouve que 16,9% seulement des mères ont atteint ou dépassé l'âge de 40 ans à la naissance du mongolien.

Il oppose ce chiffre à celui établi par PENROSE en Angleterre en 1951 qui est de 40,7% .

Il estime que " cette différence tient sans doute aux conditions démographiques variables d'un pays à l'autre et peut contribuer également à la plus grande fréquence du mongolisme en Angleterre " .

Ce pourcentage de 16,9% est là encore assez étonnant : nous l'avons comparé à celui d'autres auteurs .

Auteurs	Année	Pays	Nombre de cas	Mère de plus de 40 ans
BROUSSEAU	1928		584	38,4%
CARTER, Mc CARTHY	1951	Angleterre	100	35%
PENROSE	1951	Angleterre	1033	40,7%
OSTER	1953	Danemark	518	31,3%
GERARD-LEFEBVRE	1953	France	97	35%
JELIFFE	1954	Jamaïque		46%
LECUYER	1958	France	50	38%

Nous ne retrouvons aucun pourcentage aussi bas.

Le rôle étiopathogénique de l'âge de la mère à la naissance du mongolien est reconnu par tous.

Pour RAPAPORT, il pourrait s'expliquer " par une accumulation lente et progressive du fluor dans l'organisme maternel " .

Il apporte certains arguments, en montrant que l'âge maternel joue un rôle moindre dans les régions où le taux de fluor est plus élevé .

Tableau XII	Wisconsin : Green Bay et environs	
F : mg. /l.	Age maternel moyen	Nombre de cas
1,2 - 2,8	29,81	16
1,0	33,17	23
0,1 - 0,5	34,26	201

En d'autres termes, plus la concentration du fluor dans l'eau de boisson est élevée, plus " l'intoxication " s'exprime précocement dans la vie génitale de la femme.

Nous n'avons pas retrouvé d'étude comparable dans la littérature .

DISCUSSION DE LA RESPONSABILITE DU FLUOR

DANS LE MONGOLISME

RAPAPORT a présenté son hypothèse étiopathogénique en 1956, époque à laquelle les auteurs étaient partagés entre une origine génétique et une origine péristasique . Il prend parti pour cette dernière après avoir établi les statistiques que nous avons rapportées et discutées . Il pense que le fluor peut être responsable du blocage d'un système enzymatique à un stade précoce du développement embryonnaire .

La découverte de l'aberration chromosomique en 1959 a fait évoluer cette conception, mais le fluor y tient toujours un rôle de premier plan.

Il nous faut envisager les arguments proposés par RAPAPORT et discuter de leur valeur actuelle afin d'essayer de savoir si le fluor peut avoir ou non une responsabilité dans le mongolisme .

- 1 / Le fluor peut-il agir au cours de la vie embryonnaire pour soit créer un mongolisme, soit plus simplement favoriser son apparition ?

RAPAPORT pense que c'est possible . Il appuie son hypothèse sur des expériences faites chez la Drosophile .

Le métabolisme du tryptophane est génétiquement contrôlé chez cette mouche . GRASS et PLAINE ont montré que le métabolisme de cet acide aminé est sous la dépendance d'un gène, normalement inhibé par un gène supprimeur . Le blocage de ce gène supprimeur par des rayons X entraîne l'apparition de tumeurs mélaniques chez cette mouche . De plus, la fréquence de ces tumeurs augmente aussi lorsqu'on ajoute du tryptophane au milieu nutritif .

D'un autre côté, RAPAPORT J.A., SANG et Mc DONALD, BERTSCHMANN ont montré que le fluorure de sodium apporté au milieu nutritif provoque l'apparition de ces tumeurs .

RAPAPORT évoquant l'hypothèse d'une déviation métabolique du tryptophane par le fluor dans le mongolisme, étudie dans quelles conditions le fluorure de sodium dévie le métabolisme de cet acide aminé chez la Drosophile, en prenant comme critère l'apparition et la fréquence des tumeurs mélaniques .

Il effectue un croisement de mouches sur un milieu contenant du fluorure de sodium à 1 pour 4.000 ; il constate dans la descendance un assez grand nombre de tumeurs mélaniques alors que les séries de contrôle en sont indemnes .

Si l'on effectue l'expérience avec des parents plus âgés de 10 jours, la fréquence est encore plus élevée .

Fait important, la déviation métabolique du tryptophane ainsi obtenue chez la Drosophile est similaire à celle observée dans le mongolisme, c'est à dire une accélération de la voie métabolique passant par la cynurénine associée à une inhibition des autres voies .

Deux hypothèses sont alors faites : le fluor agissant au cours de la vie foetale peut

- soit réaliser une phénocopie en perturbant le métabolisme du tryptophane
- soit augmenter l'expressivité des gènes contrôlant ce métabolisme déjà dévié

La première hypothèse soutenue par RAPAPORT ne peut pas être admise, car c'est faire du mongolisme une enzymopathie "acquise" grâce à l'action d'un agent environnant . Or, le mongolisme n'est pas une phénocopie ; l'anomalie chromosomique du chromosome 21 qu'elle soit une trisomie libre ou masquée par une translocation, existe avant même la fécondation ; elle se crée au moment de la fabrication des gamètes et dès l'instant où l'ovule est fécondé, l'oeuf ainsi formé est déjà "mongolien".

De plus, les mongoliens dont le caryotype a été examiné jusqu'ici, plus d'un millier au total, sont tous porteurs de la trisomie 21 (LEJEUNE).

Dans le cas de mosaïques chromosomiques, l'anomalie est postérieure à la fabrication des gamètes . Et nous trouvons là le problème de savoir si le fluor peut perturber la division cellulaire . Cette question est semblable à celle que nous poserons plus loin, de la possibilité pour le fluor d'intervenir dans la création d'une aberration chromosomique .

Remarquons cependant qu'il faudrait admettre la libre traversée placentaire du fluor et que les mosaïques diplo 21 - triplo 21 ne représentent qu'un tout petit nombre de mongolisme .

Enfin dernière difficulté de cette première hypothèse : il est bien difficile d'expliquer une action du fluor au cours d'une grossesse gémellaire où à la naissance, l'un des deux jumeaux dizygotes peut être indemne .

Dans la seconde hypothèse, l'accident chromosomique se produirait indépendamment du fluor et cet élément interviendrait seulement en renforçant l'action des gènes qui gouvernent la synthèse des enzymes responsables . Le fluor exercerait son action pendant la vie intra-utérine, mais aussi après la naissance, accentuant les troubles observés .

Il est donc indispensable que le fluor traverse la barrière placentaire . Or ce passage est très discuté .

En effet, nous avons vu qu'au cours des fluoroses chroniques, seules les dents permanentes sont atteintes ; la dentition de lait est toujours respectée et la première atteinte chez l'enfant est la dent de six ans .

CHARNOT note que les animaux en pays "darmous" peuvent avoir des lésions de première dentition à la condition que la formation de ces dents soit postérieure à l'intoxication survenue après sevrage".

F. et A. PINET après leur étude sur 2.620 enfants au Sahara pensent que " le placenta pendant la vie intra-utérine, de même que les acini mammaires pendant la première enfance, oppose une barrière efficace au passage du fluor pendant la calcification des bourgeons de première dentition" .

CARLOS a comparé le nombre de caries d'un groupe d'enfants dont les mères avaient bu de l'eau fluorée pendant leur grossesse, à un groupe d'enfants dont les mères consommaient une eau exempte de fluor : il ne note aucune différence .

RAPAPORT admet le passage transplacentaire du fluor en citant les travaux de GARDNER et collaborateurs, de HELD, de FELTMANN et KOSEL : ces différents auteurs effectuent des dosages de fluor dans le placenta, le sang du cordon et le sang de la mère . Ils comparent ces dosages, obtenus chez des femmes buvant une eau fluorée à des groupes témoins.

Il apparaît que la teneur en fluor du tissu placentaire augmente avec celle de l'eau de boisson ; de même la teneur en fluor du sang foetal augmente avec celle du sang maternel . Ceci est confirmé par GEDALIA.

Cependant ZIEGLER pense que l'augmentation du fluor dans le sang du fœtus est faible . Et ERICSSON en Suède par des études au F 18 montre que le taux de fluor du sang foetal ne dépasse jamais le quart du taux trouvé chez la mère .

Il semble donc que le fluor puisse traverser, mais à doses faibles, le placenta qui, comme le souligne DUBOIS-PREVOST " règle les métabolismes nutritifs de l'enfant" et il est bien difficile de savoir dans quelle mesure le fluor peut être toxique pour le fœtus à doses minimales.

Un dernier argument est proposé par RAPAPORT pour le cas où le fluor augmenterait l'expressivité des gènes contrôlant le métabolisme du tryptophane : il admet en effet que l'expressivité des gènes ayant pour manifestation les stigmates du mongolisme, est variable ; qu'elle peut même rester infraclinique, idée partagée par WEBSTER : l'exemple d'une trisomie chez un individu normal, mais dont l'enfant est mongolien serait en faveur de cette possibilité .

Or TURPIN et LEJEUNE sont formels : " l'existence de trisomies 21 d'intelligence normale n'a jamais été démontrée en dehors des cas de mosaïcisme " .

2 / Le fluor peut-il favoriser une aberration chromosomique ?

Le rôle des facteurs ambiants a été recherché par quelques auteurs : on peut même dire que les causes invoquées dans l'ancienne théorie péristasique reviennent au premier plan et sont incriminées maintenant dans l'apparition des accidents chromosomiques .

Le rôle des facteurs ambiants est évidemment suggéré par l'âge avancé de la mère à la naissance du mongolien.

Expérimentalement, on connaît le rôle du vieillissement qui augmente les phénomènes de non-disjonction chromosomique aussi bien chez la Drosophile que chez la souris.

Chez la femme, les gonades sont établies dès le septième mois de la vie intra-utérine au stade ovocyte de premier ordre, et l'ovogénèse ne reprend qu'au moment de l'ovulation . Comme le souligne TURPIN, " plus cette attente est longue, plus l'ovocyte est exposé aux effets du vieillissement et aux risques de l'ambiance " .

Parmi ces "risques", les mieux étudiés sont les radiations ionisantes dont l'effet cumulatif expliquerait l'âge maternel . Tout récemment encore, des recherches effectuées pendant quatre ans à Baltimore sur 216 familles ayant un mongolien et 216 familles témoins, montrent que les mères de mongoliens ont reçu sept fois plus de radiations .

Cependant il faut remarquer que SCHULL et NEEL n'ont pas trouvé un nombre plus important de mongoliens à Hiroshima et Nagasaki (tableau XI) .

STOLLER et COLLMANN, en Australie pensent à une origine infectieuse . Ils ont exposé récemment les raisons qui leur font croire que l'anomalie chromosomique du mongolisme est due à l'intervention d'un virus, celui de l'hépatite infectieuse .

MACER en 1963 croit que la toxoplasmose peut être à l'origine de trisomie 21 . Il décrit le cas d'une femme qui après avoir mis au monde un enfant porteur d'une toxoplasmose congénitale, commence une grossesse dans les trois mois suivants et accouche d'un mongolien.

Expérimentalement on connaît l'action non seulement des radiations mais aussi de bien d'autres agents ... et l'effet de l'un peut influencer l'effet de l'autre .

Tous ces faits suggèrent une action possible d'agents environnants . RAPAPORT pense que le fluor peut être responsable d'accidents chromosomiques, mais son rôle reste problématique et aussi difficile à démontrer .

RAPAPORT rapporte les expériences de STREFFENSEN : cet auteur a montré en étudiant les cassures chromosomiques " spontanées " de *Tradescantia* que celles-ci augmentent, tout particulièrement au cours de la méiose, lorsqu'on supprime le calcium du milieu de culture . Et l'adjonction d'agents chélateurs comme le fluor augmente aussi la fréquence de ces cassures . Bien que les mécanismes en jeu ne soient pas éclaircis, ces expériences suggèrent une interaction du fluor avec les autres ions .

Or, dans l'espèce humaine les cassures chromosomiques avec translocation du mongolisme s'observent plus fréquemment quand la mère est relativement jeune .

RAPAPORT pense que si le fluor joue un rôle plus précisément dans ces cas, il devrait observer :

- d'une part, un effet de l'âge maternel moins prononcé dans les cas de mongolisme provenant des régions riches en fluor ,
- d'autre part, des effets du fluor plus sévères ou bien des effets portant sur les chromosomes autres que le 21 .

La première hypothèse s'appuie sur les statistiques rapportées au tableau XII où il semble que l'âge de la mère à la naissance du mongolien est d'autant plus bas que le taux de fluor de l'eau de boisson est plus élevé .

La seconde hypothèse repose sur la comparaison suivant le taux de fluor, de la mortinatalité des enfants prématurés dans le Wisconsin.

Wisconsin (Etats-Unis)			
Villes de 20.000 à 100.000 habitants 1945 - 1955			
Naissances	F mg./ l.	Enfants prématurés - morts - nés	
		Nombre	pour 100.000
15.515	2,0	152	98,0
119.350	1,0	925	77,0

On sait en effet actuellement que nombre d'avortements, de décès néo-nataux tout particulièrement élevés dans les familles de mongoliens, relèvent d'aberrations chromosomiques (TURPIN - LEJEUNE) .

Il est à noter à cette occasion que la fréquence du mongolisme est bien plus élevée chez les enfants prématurés : PARKER a montré dans une étude statistique qu'il naît un mongolien pour 1.108 enfants à terme, contre un mongolien pour seulement 354 prématurés .

Comme le souligne RAPAPORT "quelles que soient les causes de la mort in utero que ces statistiques suggèrent, anomalies chromosomiques, malformations incompatibles avec la vie foetale, une plus grande mortinatalité des prématurés s'observe dans les régions du Wisconsin où la concentration de l'eau en fluor dépasse le taux du fluor naturel ou artificiel des autres villes".

Ces données sont intéressantes, mais il est impossible de prendre parti . Le fluor peut troubler de nombreux processus enzymatiques ; il peut intervenir comme chélateur auprès des ions comme le calcium, le magnésium qui eux jouent certainement un rôle dans la stabilité des chromosomes .

Au total, de nombreux facteurs sont mis en cause dans la responsabilité d'accidents chromosomiques sans qu'on puisse affirmer pour l'instant, leur action de façon certaine : le fluor y a-t-il une place prépondérante, minime, ou nulle ?

Remarquons seulement avec RAPAPORT que l'élévation artificielle du taux de fluor dans l'eau de boisson de certaines villes de l'Illinois ne semble pas avoir augmenté de façon significative la fréquence du mongolisme .

Ajoutons que dans les pays de fluorose endémique, aucun auteur n'a jamais signalé avoir été frappé par une fréquence anormale de mongoliens .

3 / Cependant, que l'on attribue ou non un rôle au fluor dans l'étiologie du mongolisme, il est bien difficile de prendre parti, force est de constater les deux faits suivants :

- la rareté des caries dentaires chez le mongolien, fait paradoxal retrouvé par plusieurs auteurs
- la fréquence au contraire des opacifications du cristallin bien qu'elle soit diversement appréciée suivant les statistiques .

Pour les opacifications du cristallin, aucune explication pathogénique satisfaisante n'est donnée jusqu'ici . RAPAPORT pense que le fluor peut intervenir dans leur apparition.

BELLOWS et WECKERS ont montré en effet que les fluorures inhibent la glycolyse dans le cristallin . Et plus récemment, NORDMANN et collaborateurs pensent que les cataractes sont dues à un trouble de la glycolyse . Ils soumettent des cristallins de boeuf à l'action d'inhibiteurs enzymatiques, dont une solution de fluorure de sodium à 2 g pour mille . Ils observent au bout de quatre heures, une légère opacification subcapsulaire qui ensuite se complète, une baisse de l'acide lactique cristallinien et environnant qui signe au moins un ralentissement de la dégradation du glucose .

NORDMANN estime qu'un blocage de la glycolyse est toujours suivi de cataracte .

Cette hypothèse paraît séduisante, encore faudrait-il que de nouvelles recherches mettant en parallèle taux de fluor et fréquence des cataractes chez le mongolien, soient effectuées .

Les caries dentaires sont rares dans le mongolisme ; toutes les statistiques qui tiennent compte des facteurs environnants concordent ; et un grand nombre d'hypothèses peut être soulevé, sans qu'aucune d'entre elles ne soit absolument démontrée .

Cela tient sans doute d'une part à ce que les recherches des troubles métaboliques du mongolisme ne font que débiter, d'autre part à ce que la pathogénie de la carie dentaire et le rôle du fluor dans sa prévention sont encore discutés .

La carie est la destruction progressive de l'émail dentaire se propageant vers la pulpe .

Plusieurs théories tentent d'expliquer cette destruction : la théorie la plus classique est la théorie chimico-parasitaire qui admet :

- une attaque chimique de la substance de l'émail par des acides provenant de la dégradation des glucides, associée à
- une attaque bactérienne directe, par action sur les tissus déjà altérés, indirecte par élaboration même d'acides .

Or les fluorures possèdent in vitro (TILDEN et EVELYN) une action bactériostatique, même à des dilutions très étendues . De plus ils ont une action antienzymatique bloquant la glycolyse, et donc ils empêchent ou diminuent la formation d'acides .

Enfin le fluor appliqué sur la dent ou ingéré, augmente la dureté de l'émail et on doit séparer (A. et P. CARTIER) le fluor de " constitution" d'origine endogène qui s'intègre au cours de l'odontogenèse à la structure minérale de la dent, et le fluor "d'absorption" qui se fixe sur l'émail par échange direct avec la salive .

Il est donc logique de penser que la différence entre une dent cariée et une dent résistante à la carie, résulte de la concentration plus ou moins grande de cet élément dans l'émail . Les dosages effectués ont confirmé cette idée bien qu'il soit difficile de connaître la teneur en fluor d'une dent normale . On l'estime entre 30 et 90 mg. par kg, lorsque l'eau de boisson est pauvre en fluor .

Mais des différences sont notées d'une dent à l'autre chez un même individu, et d'un individu à l'autre dans une même région . D'autres facteurs interviennent certainement dans la cario-résistance : aucune théorie pathogénique ne tient compte des facteurs génétiques dont la réalité est devenue indiscutable ; on a pu obtenir au laboratoire une race de rats résistante aux caries ; TABRAH a rapporté qu'en dépit d'une malnutrition générale et d'un apport bas en fluor, les caries étaient exceptionnelles dans un village du Nigéria .

Comment expliquer alors la rareté des caries dentaires du mongolien, rareté dont l'importance semble disproportionnée avec l'apport fluoré ?

Mc MILLAN et KASHGARIAN proposent deux hypothèses :

- premièrement, cette rareté pourrait s'expliquer par les troubles métaboliques propres au mongolisme, mais rien, à notre sens n'est venu confirmer ou infirmer cette hypothèse .
- deuxièmement, la morphologie souvent anormale de la dent pourrait être associée à une diminution des fissures de l'émail . Pourtant, les anomalies morphologiques sont plutôt un facteur de caries bien que leur rôle soit mineur .

RAPAPORT pense que des facteurs génétiques propres au mongolisme pourraient augmenter soit la capacité des tissus à incorporer le fluor, soit l'action toxique de cet élément ; la réponse de l'organisme à un grand nombre d'agents chimiques serait en effet génétiquement contrôlée . Cette action protectrice accrue pour la dent, et cette action toxique plus importante chez le mongolien seraient prouvées par le fait que la cariorésistance est plus grande chez le trisomique au Q.I. inférieur à 20 (tableau IX)

RAPAPORT a entrepris une étude de la teneur en fluor des dents de mongoliens, comparée à un groupe témoin d'enfants arriérés, dans une colonie où le taux de fluor est inférieur à 0,1 mg. par litre d'eau . Il fait analyser les dents de première dentition tombées spontanément .

Sur 24 dents prises au hasard dans chaque groupe, 13 dents de mongoliens et 6 dents de témoins ont une concentration supérieure à 100 mg. par kg . La différence obtenue a une signification statistique élevée ; et RAPAPORT peut conclure que les dents des mongoliens étudiés ont une concentration en fluor supérieure à celles du groupe témoin . Mais là encore, on note une grande variation d'une dent à l'autre chez le même sujet, et d'un individu à l'autre dans le même groupe, ce qui fait supposer que " ces différences ne sont pas directement liées aux facteurs génétiques propres au mongolisme " .

COHEN et WINER rapportent en 1965 une étude sur la sécrétion salivaire de la parotide chez le mongolien, comparée à des individus sub-normaux et normaux . Ils constatent que le pH, le sodium et les bicarbonates sont significativement plus élevés chez le mongolien . Mais ils estiment que de nouvelles recherches sont nécessaires pour préciser le rôle de la salive, dans la cario-résistance mongolienne .

HATTYASY a d'ailleurs montré récemment que les sujets atteints de caries ont une production accrue d'acide dans la salive .

Ajoutons que la sécrétion salivaire chez le mongolien est souvent abondante et on connaît l'incidence accrue des caries quand la sécrétion salivaire est réduite ; mais ce facteur est sans doute bien mineur.

Enfin il faut noter que le retard de l'éruption dentaire est manifeste dans le mongolisme :

- la première dentition est très tardive dans son apparition, très lente dans son installation
- de même la dentition définitive et ce n'est que vers 9 ans, parfois plus tard qu'apparaît la dent de 6 ans .

On peut donc penser que la période de calcification est plus longue et que l'intégration du fluor au cours de l'odontogénèse est peut être plus complète .

CONCLUSIONS

Depuis quelques années, l'attention est attirée sur l'intérêt de la fluoruration des eaux de boisson pour la prévention des caries dentaires.

I. RAPAPORT aux Etats-Unis a cependant soulevé le rôle nocif éventuel d'une alimentation en eau riche en fluor qui augmenterait l'incidence du mongolisme .

Notre but n'était pas de vérifier cette assertion dans une enquête régionale ou nationale, mais seulement de la confronter avec d'autres émanant d'autres pays, et de discuter son éventuel bien-fondé à la lumière du déterminisme actuellement connu du mongolisme .

A l'analyse, l'assertion de RAPAPORT n'est pas démontrée et elle ne peut être, dans les conditions actuelles, un argument contre la fluoruration des eaux de boisson lorsque celles-ci ne sont pas naturellement suffisamment riches en fluor .

Le point mérite néanmoins d'être pris en considération et il serait bon que des enquêtes systématiques portant sur ce point précis soient effectuées dans les régions où la fluoruration des eaux de boisson est mise en oeuvre .

Le Président de la Thèse

Professeur P. MONNET

Vu, le Doyen :

J.F. CIER

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 31 Mai 1966

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université

P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

- ABIB (M.) - Contribution à l'étude de la dystrophie mongolienne
Thèse Méd.Paris, 1964, n° 166 .
- ACHDOU (M.) - Contribution à l'étude des manifestations oculaires du mongolisme
Thèse Méd. Paris, 1958, n° 39.
- AUERMAN (E.) et LINGELBACH (H.) - Status and prospects of fluoridation in Europe .
Am. J. Publ. Hlth., 1964, 54, 9, 1545 .
- BABOTT (J.G.) et coll. - Field studies of selected congenital malformations occurring in Pensylvania - Am. J. Publ. Hlth., 1962, 52, 12, 2009.
- BENAGIANO (A.) - Prophylaxie au fluor de la carie des dents .
Rev. Stomato., 1962, 63, 1017.
- BERRY (W.T.) - A study of the incidence of mongolism in relation to the fluoride content of water .
Am. J. Ment. Def., 1958, 62, 634.
- BERTINCHAMPS (A.J.) - Le mongolisme -
Brux. Méd., 1951, 31, 42, 2138.
- BERTSCHMANN (M.) - Z. Vererbungslehre, 1955, 87, 229.
- BIBBY (B.) - Usage du fluorure de sodium pour la prévention des caries dentaires.
J. Am. Dent. Ass., 1944, 31, 3, 228.
- CARLOS (J.P.) - GITTELSON (A.M.) et HADDON (Jr.W.) - Caries in deciduous teeth in relation to maternal ingestion of fluoride .
Publ. Hlth. Rep., 1962, 77, 3, 658.
- CARTER (C.) et Mc CARTHY (D.) - 1951, Brit. J. Soc. Med., 5, 83.
- CARTER (C.) - EVANS (K.A.) et STEWART (A.M.) - Maternal radiation and mongolism .
Lancet, 1961, 2, 1042 .
- CARTIER (A.) et (P.) - Fluor et dent .
Act. Odonto-Stom., 1948, n° 4, 385.
- CHARNOT (A.) - La présence du fluor dans l'eau de boisson est-elle nuisible ou utile ?
Maroc Méd., 1950, 29, 400.
- CHARNOT (A.) - Les fluoroses : origine et agressivité du fluor ingéré .
Rev. Path. Gén., 1956, 675, 340 .
- CHEYNE (V.) - Human dental caries and topically applied fluorine .
J. Am. Dent. Assoc., 1942, 29, 5, 804.

- CHURCHILL (H.V.) - Occurrence of fluorides in some waters of the United States
Ing. Eng. Chem., 1931, 23, 996.
- COMEN (B.H.) LILIENFELD (A.M.) et SIGLER (A.T.) - Some epidemiological aspects
of mongolism : a review -
Am. J. Publ. Hlth., 1963, 53, 223.
- COMEN (M.M.) et WINER (R.A.) - Dental and facial characteristics in Down's
syndrome .
J. Dent. Research 1965, suppl. 44 n° 1, 197.
- COLLMANN (R.) STOLLER (A.) - A survey of mongoloïd births in Victoria, Australia
1942 to 1957 .
Am. J. Publ. Health 1962, 52, 813.
Data on mongolism in Victoria, Australia : prevalence and life
expectation -
J. Ment. Defic. Res. 1963, 7, 60 .
- COMMANDE (F) - Contribution à l'ostéopétrose fluorée -
Thèse Lyon 1959 n° 69.
- DEAN (H.T.) - Endemic Dental fluorosis mottled enamel -
J. Am. Med. Assoc. 1936, 107, 1269 .
- DECHAUME (M.) - Effets physiologiques du fluor -
Pr. Med. 1962, 70, 3, 1771 .
- DESCLAUX (P.) et coll. - Idiotie mongolienne chez une eurasiennne . Rôle possible
d'une intoxication par la quinine pendant la gestation.
Arch. Franç. Ped., 1951, 8, 167.
- DUBOIS - PREVOST (R.) - Le fluor dans la prophylaxie de la carie dentaire :
pour ou contre ?
Chir. Dent. France 1965, n° 13, 34 .
- EAGER (J.M.) - DENTI neri - Pub. Health Rept, 1901, 16, 2576.
- ERICSSON (Y.) et ULLBERG (S.) - Proc. 5 th. Congr. ORCA 1958, 200.
- FELTMANN (R.) et KOSEL (G.) - Science 1955, 122, 560.
- FLUORISATION - J. Am. Dental Assoc. 1962, 65 n° 5, 577.
- GARDNER et coll. - Science 1952, 115, 208.
- GEDALIA (J.) - Placental transfer of fluorine in the human fetus -
Proc. Soc. Exp. Bio. 1961, 106, 1, 147.
Fluoride content of teeth and bones of human fetus
J. Am. Dent. Ass. 1965, 71, 1121 .
- GERARD - LEFEBVRE (M.) et coll. - Enquête sur le mongolisme dans le Nord de la
France . Essai d'étude étiopathogénique - Arch. Franc. Ped. 1953,
10, 8, 834.

- GIROUD (A.) - TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) - Malformations congénitales . Rôle des facteurs exogènes .
Pathol. Biol. 1962, 10, 1-2, 119.
- GOUPIL (J.J.) - Contribution à l'étude des dérivés fluorés -
Thèse Strasbourg 1955, n° 699.
- HATTYASY (D.) SZABO (I.) TOTH (K.) - The importance of case selection in caries-saliva studies .
Acta Physiol. Hung. 1964, 24, 345 .
- HELD (A.) - Schweiz . Med. Wschr. 1954, 84, 251 .
- HOSTOMSKA (L.) et coll. - Mongolisme et toxoplasmose latente de la mère .
Endokrinologie 1957, 34, 296.
Le rôle de la toxoplasmose maternelle dans le mongolisme de l'enfant.
Csl. Pediat. Praha 1957, 12, 713.
- INGALLS (T.H.) - Pathogenesis of mongolism --
Am. J. Dis. Chil., 1947, 73, 279.
Aetiology of mongolism .
Am. J. Dis. Chil., 1947, 74, 147.
- INGALLS (T.H.) INGENITO (E.F.) CURLEY (F.J.) - Acquired chromosomal anomalies induced in mice by injection of a teratogen in pregnancy
Science 1963, 141, 810.
- JAWORSKA (M.) - Analyse statistique de la maladie de Down (mongolisme)
Pol. Tyg. lek. 1962, 17, 386.
- JELIFFE (D.B.) - Mongolism in Jamaican children
W. Indian Med. J. 1954, 3, 164.
- JENKINS (R.L.) - Etiology of mongolism .
Am. J. Dis. Child. 1933, 45, 506.
- JEROME (H.) LEJEUNE (J.) TURPIN (R.) - Etude de l'excrétion urinaire de certains métabolites du tryptophane chez les enfants mongoliens .
C.R. Acad. Sc. Paris, 1960, 251, 474.
- JEROME (H.) - Anomalies du métabolisme du tryptophane dans la maladie mongolienne .
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 1962, 113, 168.
- JEROME (H.) - Chromosomes et Enzymes
Ann. Biol. Clin. 1964, 22, 59.
- KEIZER (D.) - Lancet, 1957, 2, 344.
- KEREBEL (B.) - Pathologie et prophylaxie des caries dentaires .
Act. Odonto-Stom., 1963, 64, 377 .
- KLEINE (H.) - Toxoplasmose comme cause du mongolisme .
Z. f. Geb. u. Gyn., Stuttgart, 1956, 147, 13.
- KNOBLOCH et PASAMANICK - Seasonal variations in birth of mentally deficient .
Am. J. Public Hlth., 1958, 48, 1201 .

- KOHLER (C.) et coll. - L'enfant et l'adolescent mongolien.
Pédiatrie, 1960, 15, 3, 333 .
- KRUSPINSKI (J.) STOLLER (A.) - Incidence of mental disorders in Victoria,
Australia, according to country of birth.
Med. J. Austr. 1965, 2, 265.
- LECUYER (R.) - Le Mongolisme -
Thèse Paris, 1958, n° 124.
- LEJEUNE (J.) GAUTIER (M.) TURPIN (R.) - Etude des chromosomes somatiques de
neuf enfants mongoliens -
C.R. Acad. Sc. Paris, 1959, 248, 1721.
Le Mongolisme, maladie chromosomique (trisomie)
Bull. Acad. Nat. Med., 1959, 143, 256.
- LEJEUNE (J.) - Le mongolisme, trisomie régressive.
Ann. Genet., 1960, 2, 1.
- MACER (G.) - Toxoplasmosis in obstetrics, its possible relation to mongolism.
Am. J. Obstr. and Gyn., 1963, 87, I, 66 .
- MALLET (R.) LABRUNE (B.) - Aspect clinique et diagnostic du mongolisme
Rev. Prat., 1964, 14, 1, 7.
- MALPAS (P.) - The incidence of human malformations and the significance of
changes in the maternal environment in their causation
J. Obstr. Gyn. Brit. Emp., 1937, 44, 434 .
- Mc MILLAN (R.S.) KASHGARIAN (M.) - J. Amer. Dent. Ass., 1961, 63, 368 .
- NIEMANN (N.) PIERSON (M.) Groupe d'auteurs . XXème Congrès de l'Association des
Pédiatres de langue française . Nancy, 1965, tome III : les
maladies humaines par aberrations chromosomiques .
- NORDMANN (J.) - Biologie du cristallin -
Rapport Soc. Franc. d'Opht., Masson Ed. Paris, 1954.
- OSTER (J.) - Mongolism
Danish Sci. Press. Edit. Copenhagen, 1953.
- PARKER (G.F.) - The incidence of mongoloïd imbecility in newborn infant .
J. Ped., 1950, 36, 493.
- PENROSE (L.S.) - J. Med. Sci., 1949, 95, 685.
Ann. N-Y . Acad. Sc., 1954, 57, 494.
- PERROT (L.) - Fluor et dents .
Ann. Odonto-Stom., 1958, 2, 55.
- PINET (F.) PINET (A.) - Lésions dentaires des fluoroses chroniques .
Presse Méd., 1964, 72, 20, 1205.
- PLEYDELL (M.J.) - Lancet, 1957, 1, 1314.

- RAHAL (A.P.) - Le Darmous, maladie de Velu-Speder-Charnot
Thèse veter. 1957, n° 19.
- RAISON (J.) LEPOIVRE (M.) ACKERMANN (R.) - Manifestations bucco-dentaires du mongolisme .
Act. Odonto-Stom., 1956, 10, 35, 347.
- RAPAPORT (I.) - Bull. Acad. Nat. Med., 1956, 140, 529.
Encéphale, 1957, 46, 468 .
Ann. Neurol. Psychiat. 1957, 4, 13.
Bull. Acad. Nat. Med., 1959, 143, 367 .
Ann. Derm. Syph., 1960, 87, 263.
Bull. Acad. Nat. Med., 1961, 145, 450 .
Rev. Stomat. Paris, 1963, 46, 207 .
- RAPOPORT (J.A.) - Amer. Nat., 1947, 81, 30 .
- RAYNAL (V.) - Anomalies bucco-dentaires étudiées comparativement chez un groupe d'enfants normaux et chez un groupe d'arriérés psycho-moteurs
Rev. Stom. Paris, 1952, 53, 839.
- RENAUD (Y.) - Essai sur les manifestations bucco-dentaires des mongoliens -
Thèse Paris, 1954, n° 482.
- ROBERT (J.M.) - Le Mongolisme, aberration chromosomique .
J. Med. Lyon, 1962, 43, 1448 .
- SANG (J.H.) Mc DONALD (J.M.) - J. Genet., 1954, 52, 392.
- SCHLESINGER (E.R.) - Dietary fluorides and caries prevention
Am. J. Public Hlth., 1965, 55, 8, 1123.
- SCHULL (W.J.) NEEL (J.V.) - Maternal radiation and mongolism
Lancet, 1962, 1, 537 .
- STEFFENSEN (D.) - In Brookhaven Symposia in Biology, 1959, n° 12.
- STOLLER (A.) COLLMANN (R.D.) - Patterns of occurrence of births in Victoria, Australia, producing Down's syndrome and congenital anomalies of the central nervous system : a 21-year prospective and retrospective survey.
Med. J. Aust., 1965, I, I.
- TABRAH (F.L.) - Absence of dental caries in a Nigeria bush village .
Science, 1962, 138, 38.
- THEVENARD (M.) - Recherches sur la teneur en ion fluor des eaux d'alimentation de l'agglomération lyonnaise .
Thèse Lyon 1949.

- THIERS (H.) ROMAGNY (A.) - Mongolisme chez une enfant atteinte de toxoplasmose .
Discussion du rapport étiologique .
Lyon Méd., 1951, 63, 145.
- TILDEN et EVELYN (E.B.) - J. Dental Res., 1952, 31, n° 6.
- TOTH (K.) SZABO (I.) - Acta Med. Hung., 1961, 17, 63.
- TURPIN (R.) et coll. - Mongolisme et stigmates familiaux de la série mongolienne
Presse Méd., 1947, 53, 597 .
- TURPIN (R.) LEJEUNE (J.) - Les chromosomes humains : caractères normaux et variations pathologiques .
Paris Gauthier - Villars Ed. 1965.
- UCHIDA (I.A.) CURTIS (E.J.) - A possible association between maternal radiation and mongolism.
Lancet, 1961, 2, 848 .
- VELU (H.) - Les fluoroses animales .
Eev. Path. Gen., 1956, 675, 390.
- WAGNER (H.R.) - Mongolism in Orientals .
Am. J. Dis. Child., 1962, 103, 706 .
- WEBSTER (L.) - Lancet, 1963, 2, 946 .
- WINER (R.A.) COHEN (H.M.) - Dental caries in mongolism .
Dent. Progr., 1962, 2, 217.
- WITKOP (G.J.) et coll. - Geographic and nutritional factors in dental caries .
Publ. Hlth. Rep., 1962, 77, 928 .
- WOILLIEZ (M.) DANSAUT (C.) - Les manifestations oculaires dans le mongolisme.
Arch. Ophtal. 1960, 8, 20, 810 .
- ZAPPELLA (M.) COWIE (V.) - J. Ment. Defic. Res., 1962, 6, 82.
- ZIEGLER (E.) - La fluoruration du sel de cuisine .
Schweiz, Med. Wschr., 1965, 95, 14, 453 .
- ZIEGLER (E.) - Mitt. d. naturwiss. Gesellsch, Winterthur, 1956, 28, 39 .

